

## 視床下部室傍核特異的 DNMT3a 欠損マウスにおける肥満の発症機序

河野大輔 群馬大学 先端科学研究指導者育成ユニット

### 【目的】

肥満は、日本を含めた世界の多くの地域で増加している。肥満の発症や増加には、環境要因が関係していると考えられているが、その分子機序はいまだ明らかではない。生体内の環境応答機構にエピジェネティクスがあり、主要なエピゲノム修飾に DNA のメチル化である。DNA メチル化修飾は、胎児期や発達期に活発に作られ、その後、長期に渡って持続することから、DOHaD の分子機序である可能性がある。視床下部摂食代謝中枢は、食欲や熱産生を調節することにより全身のエネルギーバランスを制御する役割を担っている。そこで我々は、DNA メチル化酵素である DNA methyltransferase 3a (DNMT3a) の視床下部摂食代謝中枢における役割と、作用機序を明らかにすることを目的とした。

### 【方法】

Cre/loxP システムを用いて、視床下部室傍核特異的に Cre を発現する Sim1-Cre マウスと DNMT3a flox マウスを掛け合わせて、視床下部室傍核特異的 DNMT3a 欠損マウスを作成した。コントロールマウスおよび視床下部室傍核特異的 DNMT3a 欠損マウスの体重、摂食量、酸素消費量、呼吸商等の *in vivo* 表現型を調べた。次に、コントロールマウスおよび視床下部室傍核特異的 DNMT3a 欠損マウスから視床下部室傍核組織を採取し、RNA 発現をマイクロアレイを用いて網羅的に調べた。さらに、バイサルファイトシーケンシングにより DNA メチル化状態を調べた。

### 【成績】

視床下部室傍核特異的 DNMT3a 欠損マウスは、コントロールマウスと比較して 7 週令から有意に体重の増加を呈した。11 週齢の視床下部室傍核特異的 DNMT3a 欠損マウスにおいて、摂食量の増加と、暗期前半の酸素消費量の低下および呼吸商の増加が認められた。視床下部室傍核特異的 DNMT3a 欠損マウスの室傍核では、チロシン水酸化酵素の発現が著しく増加していた。チロシン水酸化酵素遺伝子プロモーター領域の DNA メチル化レベルは、視床下部室傍核特異的 DNMT3a 欠損マウスにおいて低下していた。

### 【考察】

視床下部室傍核の DNMT3a は、体重やエネルギー代謝の調節に不可欠な役割をしており、その機序にチロシン水酸化酵素遺伝子の DNA メチル化を介した発現調節が関与していると考えられる。視床下部室傍核の DNMT3a を介した遺伝子発現調節の異常が、DOHaD を含めた環境要因に由来する肥満の発症の分子機序である可能性がある。